Aus der Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenkranke Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. J. Berendes

Die Beeinflussung der Readaptationszeit des Ohres gesunder Versuchspersonen durch verschiedene Pharmaka

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Reinhard Worch

aus Bleicherode

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohrenkranke Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. J. Berendes

Die Beeinflussung der Readaptationszeit des Ohres gesunder Versuchspersonen durch verschiedene Pharmaka

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Reinhard Worch

aus Bleicherode

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 28.5.1968
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.R.Siegert
Referent: Prof.Dr. med.G.Kottmeyer
Correferent: Prof.Dr.med. u. Dr.med.dent.H.Heuser

G L I E D E R U N G

I. Einleitung

II. Literaturbesprechung
   a. Hörermüdung - Adaptation
   b. Die Wirkungen des Lärms
      auf das Gehör
      und den menschlichen Organismus
   c. Hörermüdung unter dem Einfluß von Pharmaka

III. Experimenteller Teil
   a. Vorversuche
   b. Hauptversuche

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

I. Einleitung und Fragestellung

Veränderungen des Kreislaufes, hervorgerufen durch die Wirkung des Lärms, wurden schon von zahlreichen Autoren beschrieben. KOTTMEYER machte bei seinen Untersuchungen die überraschende Beobachtung, daß schon Töne und Klänge geringer Lautstärke plethysmographisch nachweisbare Gefäßverengungen an der Fingerkuppe bewirken, wenn sie allein angeboten werden und eine ausreichend emotionelle Wirkung besitzen. Dieser von ihm als psychovasomotorischer Reflex bezeichnete Vorgang ermöglicht die Überprüfung akustischer Reizwahrnehmung mit Hilfe der Plethysmographie. Zusammen mit WANDEL und HEIMANN beobachtete er ferner, daß sich dieser Reflex durch Psychopharmaka hemmen läßt und im Schlaf nicht auftritt. Da sich mit kleinen Elektroden auf dem Labyrinthblock radikaloperierter Patienten auch eine Minderdurchblutung nach starker Geräuscheinwirkung nachweisen ließ, hat KOTTMEYER schon vor mehreren Jahren vermutet, daß eine Drosselung der Durchblutung im Bereich der stria vascularis des Innenohres in der Pathogenese der Lärmschwerhörigkeit eine Rolle spielt. Nach seiner Meinung führt aber nur die bewußte Reizwahrnehmung über den sogenannten psychovasomotorischen Reflex zu einer Minderdurchblutung im Innenohr. Wesentlich gestützt wird diese Auffassung durch Versuche an Meerschweinchen, die der Autor zusammen mit BREMER durchführte. Sie beschallten Meerschweinchen in Halothannarkose und im Wachzustand. Danach zeigte sich, daß die in Narkose beschallten Tiere durch die gleiche Geräuschbelastung sehr viel weniger geschädigt wurden als die wachen Tiere. Einen ähnlichen, aber weit geringeren Einfluß hatte auch das Psychopharmakon Truxal$^{(R)}$. Anlaß zu den in dieser Arbeit wiedergegebenen Versuchen war die Überlegung, ob sich nicht auch beim Menschen durch eine bestimmte Versuchsanordnung der Anteil einer verminderten Durchblutung als Teilursache der Hörermüdung nachweisen läßt.

II. a) Hörermüdung - Adaptation

Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, sollte auch nur annähernd auf die Fülle des Schrifttums eingegangen werden, das sich bisher mit dieser Fragestellung beschäftigt hat. Eine Zusammenfassung und kritische Betrachtung der bis zum Jahre 1944 erschienenen Literatur ist von SCHUBERT gegeben worden. Von den Arbeiten, die in neuerer Zeit erschienen sind, wurden solche ausgewählt, die sich mit der Abgrenzung der Begriffe Adaptation und Hörermüdung befaßten. Die Erläuterung dieser Begriffe anhand des neueren Schrifttums erschien mir besonders aus dem Grunde wichtig, weil eine genaue Trennung zwischen Adaptation und Hörermüdung nicht vorgenommen wird, sondern diese Begriffe häufig sogar synonym gebraucht werden. Dies ist verständlich, da man nicht in der Lage ist, mit Sicherheit anzugeben, was noch Adaptation oder was schon Hörermüdung ist.

Nach der Ansicht von RANKE besteht das Wesen der Adaptation darin, daß das Sinnesorgan über den Erregungsstoffwechsel die optimale Unterschiedsempfindlichkeit einstellt. Zum besseren Verständnis der Adaptationsvorgänge entwickelte HOOD ein sog. hydrodynamisches Modell. Die Sinneszellen sind als Wassergefäße dargestellt, die am Boden einen Auslaß besitzen. Durch ein kommunizierendes Röhrchen stehen sie mit einem zweiten Wassergefäß in Verbindung, das die Umgebung der Sinneszelle darstellen soll. Auf den akustischen Reiz hin öffnet sich der Bodenauslaß. Das Wasser entweicht anfangs stärker, und nach einer gewissen Zeit tritt nur noch so viel Wasser aus, wie über das kommunizierende Röhrchen zufließt. Es hat sich ein Gleichgewicht zwischen Ab- und Zufluß eingestellt. Hört der Reiz auf, so entspricht das dem Schließen des Boden-

auslasses, und das Wassergefäß füllt sich über das U-Röhrchen wieder bis zu einem ursprünglichen Wasserstand auf. Die Zeit, die zum Wiederauffüllen des Gefäßes benötigt wird, entspricht der Erholungs- oder Readaptationszeit der Sinneszelle. Entsprechend dieser Modellvorstellung unterteilte HOOD die Adaptation in eine perstimulatorische Komponente, die sich der Versuchsperson in einem Rückgang der subjektiv empfundenen Lautstärke äußert, und in eine poststimulatorische Komponente, deren audiometrisch feststellbares Charakteristikum eine erhöhte Hörschwelle ist. Diese bildet sich nach einer von Lautstärke und Dauer des Reizes sowie von der individuellen Disposition abhängigen Zeit zu ihrem Normalwert zurück. Auf Grund seiner Tierexperimente konnte LERCHE die von HOOD vorgenommene Unterscheidung der Adaptationsvorgänge in per- und poststimulatorische Anteile bestätigen, indem es ihm gelang, diesen Zuständen Ableitungen von Aktionspotentialen des Hörnerven zuzuordnen.

Die Adaptationszustände wie sie von LERCHE meßtechnisch verfolgt wurden, sind nur von sehr kurzer Dauer. Schon Sekunden nach dem Aufhören des Reizes bilden sich die Erscheinungen zurück. Die Frage ist nun, ob man beim Menschen die Adaptationsvorgänge von der Hörermüdung unterscheiden kann.

Bei Schallbelastung des Ohres mit reinen Tönen machte HOOD 1950 die Feststellung, daß das Maximum der Hörermüdung eine halbe Oktave über der Frequenz des Belastungstones zu finden ist. LÜSCHER und ZWISLOCKI bestätigten diese Befunde. Sie grenzen die Hörermüdung von der Adaptation folgendermaßen ab. Das Maximum der Adaptation liegt nach ihren Feststellungen bei der Belastungsfrequenz selbst und nicht, wie bei der Hörermüdung, eine halbe Oktave höher. TANNER gibt ebenfalls eine Unter-

scheidung der Begriffe Hörermüdung und Adaptation.
Er ergänzt die oben angeführten Unterschiede von LÜSCHER und ZWISLOCKI durch die folgenden zwei Punkte. Nach seiner Ansicht ist der Grad der Ermüdung weitgehend abhängig von der Dauer des Schallreizes, während die Adaptation davon unbeeinflußt bleibt. Außerdem zeigen die in Abhängigkeit von der Zeit dargestellten Hörschwellendiagramme bei Adaptations- und Ermüdungserscheinungen deutliche Unterschiede. Bei der Adaptation erfolgt der Rückgang der Schwellenwerte zur Ruheschwelle entsprechend dem Verlauf einer Exponentialfunktion, im Falle der Ermüdung zeigt die Kurve einen zeitlich wellenförmigen Verlauf (HIRSCH u. WARD).

Die Möglichkeit, Adaptation von der Hörermüdung durch Bestimmung des Ermüdungsmaximums zu unterscheiden, fällt bei der Verwendung von Geräuschen zur Schallbelastung fort. Die Ableitung von Aktionspotentialen des Hörnerven ist nur dem Tierversuch vorbehalten. In den Belastungsversuchen, wie sie am Menschen mit Geräuschen durchgeführt werden, stehen daher nur die Erholungszeit des Ohres bzw. die Bestimmung der Hörschwelle bei verschiedenen Frequenzen als meßbare Größe zur Verfügung. Diese beiden Größen gestatten nun wieder nicht, eine Trennung zwischen Adaptation und Hörermüdung vorzunehmen. Die genaue Bezeichnung eines Zustandes, wie er sich bei einem Patienten nach einer Schallbelastung ergibt, mit den Worten Adaptationsrückstand oder Gehörermüdung dürfte somit unmöglich sein.
Aus der Erklärung, wie sie von FELDMANN für die Begriffe Adaptation und Hörermüdung gegeben worden ist, geht hervor, daß er mehr das Nacheinander als das Nebeneinander der beiden Begriffe heraushebt. Nach seiner Ansicht ist Adaptation die Summe der Veränderungen, die sich in einem biologischen System auf einen konstanten Reiz hin ein-

stellen und die einem Gleichgewichtszustand zustreben. Liegt eine Ermüdung vor, so stellt sich kein Gleichgewichtszustand ein, sondern die Veränderungen äußern sich im Sinne einer Erschöpfung. Die Unterscheidung zwischen Adaptation und Hörermüdung beim Menschen kann bisher nur theoretisch erfolgen, weil die Voraussetzungen, wie sie in Form der Belastungstests gegeben sind, eine Unterscheidung nicht gestatten.

Die Tatsache, daß die Adaptationszustände durch Ableitungen von Aktionspotentialen am Hörnerven nachzuweisen sind, bewog LERCHE, das periphere Gehör als den hauptsächlich für die Ausbildung der Adaptationszustände in Frage kommenden Ort anzunehmen. Daß nicht nur das periphere Gehör für die Ausbildung der Adaptation verantwortlich ist, sondern auch dem ZNS ein gewisser Anteil zuzusprechen ist, dürfte dem derzeitigen Stand der Forschung entsprechen. Nach der Auffassung KEIDELs nehmen sogar alle Stationen der Hörbahn an der Ausbildung der Gesamtadaptation teil. Ein genauer prozentualer Anteil, der den einzelnen Stationen der Hörbahn zukommt, wird von KEIDEL jedoch nicht angegeben.

Ebenso wie bei dem Hörvorgang dürften auch bei der Adaptation und der Hörermüdung alle Veränderungen nicht zu erfassen sein. Außerdem ist zu bedenken, daß jedes einzelne Glied dieser teils physikalischen, teils physiologischen, aber auch psychischen Vorgänge keine konstante Größe darstellt. Auf Grund dieser Überlegungen ist es offensichtlich unmöglich, einen einzigen Teil der Kette von Zusammenhängen als alleinige Ursache oder Ausbildungsort dieser Vorgänge herauszustellen. Man muß sich bei allen Erörterungen der Vielzahl der veränderlichen Faktoren bewußt sein. Durch zahlreiche Arbeiten, insbesondere durch solche, die sich mit den morphologischen Grundlagen

der Schallschädigung des Ohres beschäftigen, scheint jedoch die Annahme gesichert zu sein, daß der Hauptort aller Veränderungen in diesem Sinne die Haarzelle ist.

Geht man von dieser Annahme aus, so könnte man in Fortführung der Gedankengänge FELDMANNs den Beginn der Ermüdung des Ohres auf den Zeitpunkt festsetzen, zu dem die Zelle nicht mehr in der Lage ist, die Energie für den Erregungsstoffwechsel durch den Verbrauch des angebotenen Sauerstoffs über den Weg der Atmungskette bereitzustellen. Sie beginnt dann, den erhöhten Energiebedarf durch den ihr zur Verfügung stehenden Weg der anaeroben Glykolyse zu decken. Dadurch werden ihre Reserven angegriffen, und die Zelle geht eine Sauerstoffschuld ein, zu deren Deckung sie eine längere Erholungspause benötigt. Geht man einen Schritt weiter und bedenkt, daß dieser Weg der anaeroben Glykolyse nicht unbegrenzt beschritten werden kann, so könnte man den Beginn irreversibler Gehörschäden auf den Zeitpunkt ansetzen, wo dieses Energiereservoir ebenfalls erschöpft ist.

Aus diesen Betrachtungen der Zellvorgänge ergibt sich die Möglichkeit, die Begriffe Adaptation, Hörermüdung und akustisches Trauma zu unterscheiden. Inwieweit außer der Sinneszelle die anderen Stationen der Hörbahn bei der Ausbildung dieser Zustände beteiligt sind, bleibt bei den unten gegebenen Definitionen unberücksichtigt. Das Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, inwieweit sich eine Minderdurchblutung des Innenohres als Teilursache der Hörermüdung feststellen läßt, wobei angenommen wurde, daß sich die Minderdurchblutung in erster Linie an den Sinneszellen auswirke. Die Definitionen sollen nur darlegen, was in dieser Arbeit unter den genannten Begriffen zu verstehen ist.

Wirkung des Schalles auf die Sinneszelle

Zustands-bezeichnung	Vorgang in der Sinneszelle	Objektive Feststellung
Adaptation	Beginn des Erregungs-stoffwechsels(Energie-bedarf nur aus ange-botenem O_2)	Reversible Er-höhung der Hörschwelle
Hörermüdung	Energiebedarf z.T. aus der anaeroben Glykolyse gedeckt	Reversible, aber länger anhaltende Erhöhung d.Hör-schwelle
Akustisches Trauma	Energiereservoir er-schöpft, irreversible Zellschäden	Dauernde,nicht wieder zur Norm zurückkeh-rende Erhöhung der Hörschwelle

II. b) Wirkungen des Lärms

Die nachfolgenden Literaturstellen sind unter Gesichtspunkten zusammengefaßt, die sich aus den Wirkungen des Lärms auf das Innenohr und den Gesamtorganismus ergeben.

Durch große Schallintensitäten hervorgerufene Hörschädigungen lassen sich audiometrisch am Menschen und an Versuchstieren gut nachweisen. Untersuchungen über die morphologischen Veränderungen des Ohres nach Lärmeinwirkung wurden von zahlreichen Autoren durchgeführt.

RUEDI u. FURRER beobachteten eine deutliche Degeneration der äußeren Haarzellen. HOESSLI erzeugte durch eine 600-800 Std. dauernde Schallbelastung bei Meerschweinchen eine Degeneration der Sinneszellen der 1.-4. Windung des CORTIschen Organes. Außerdem fand er, daß sich der Schaden durch größere Schallintensitäten schneckenauf- und abwärts vergrößern läßt.

Genaue morphologische Untersuchungen nach Lärmeinwirkung wurden von BECK angestellt. An den Kernen der Haarzellen beobachtete er nach Schallbelastungen deutliche, von der Norm abweichende Veränderungen. Sie beruhen seiner Ansicht nach auf einer verstärkten Eiweißsynthese und einer Vermehrung der Austauschvorgänge zwischen Kern und Plasma. Die beobachteten Kernveränderungen sieht er nicht mehr als funktionelle Kernschwellung bzw.. -schrumpfung im Sinne BENNINGHOFFs an, sondern deutet sie als Schaden innerhalb der chromosomalen Kernstruktur (Dies ist der Ort der Eiweißsynthese in der Zelle). Für einen Zellschaden spricht seiner Ansicht nach die überaus langsame Rückbildung der Kernveränderungen und der teilweise Ausfall einzelner Zellkerne.

Durch Kontrollversuche mit anderen Schallintensitäten konnte BECK nachweisen, daß die Veränderungen an den Zellkernen eine Folge der Schalleinwirkung sind. Bei der Untersuchung von Haarzellen, die einer geringeren Schallintensität ausgesetzt waren, wurde nur eine gesteigerte Eiweißsynthese beobachtet. Die Kernveränderungen kehrten schnell zur Norm zurück, und Ausfälle ganzer Zellkerne waren nicht zu beobachten. Eine starke Schallbelastung von bereits beanspruchten Strukturen führte zu Zellschäden. Die Eiweißsynthese stagnierte über längere Zeit, und der Ausfall ganzer Kerne wurde häufig beobachtet. Es konnte somit eine deutliche Abhängigkeit der Größenordnung der Zellveränderungen von der Stärke der Schallbelastung festgestellt werden.

In einer weiteren Versuchsreihe fand BECK, daß schon eine Sauerstoffmangelatmung allein ausreichend dafür ist, an den Zellen des Innenohres Schäden hervorzurufen. Der Ort des größten Schadens war in diesen Versuchen die 1. und 2. Windung der Schnecke. Dabei waren stets die äußeren Haarzellen stärker betroffen als die inneren. Wurden die als Versuchstiere dienenden Meerschweinchen gleichzeitig mit einem Reinton von 3000 Hz und 120 dB beschallt, so nahmen die allein durch die Sauerstoffmangelatmung bedingten Veränderungen einen größeren Umfang an.

VOSTEEN berichtet in seinen Arbeiten über Veränderungen der Enzymkonzentrationen in den Sinneszellen nach funktioneller Belastung. Die unterschiedliche Konzentration zelleigener Enzyme ist nach seiner Ansicht ein Indikator für die veränderte Leistungsfähigkeit der Zelle. Dieser Ansicht liegt folgender Gedankengang zugrunde: Die durch die biologische Oxydation in der Zelle gewonnene Energie wird nicht nur für den Bestand der Zelle benötigt. Zu einem Teil wird sie zu dem Aufbau sogenannter energiereicher Verbindungen verbraucht.

Die energiereichen Verbindungen ermöglichen erst die zellspezifischen Leistungen. Alle biochemischen Zellvorgänge werden von Fermenten gesteuert. Die Größe des Umsatzes ist aber abhängig von der Aktivität (turnnumber) und Konzentration der Enzyme. Daher kommt VOSTEEN zu dem Schluß, aus Veränderungen in den Enzymkonzentrationen einen Rückschluß auf das Ausmaß der Zelltätigkeit ziehen zu können.

Der Einfluß sehr unterschiedlicher Reize auf den Kreislauf ist eine seit langem bekannte Tatsache. So beschrieb z.B. MOSSO schon vor ca. 70 Jahren eine plethysmographisch nachweisbare Volumenabnahme an Arm und Fuß bei psychischen Vorgängen. Vergleichbar ist in diesem Zusammenhang das Erröten oder Erbleichen bei psychischen Alterationen, denen eine An- bzw. Zunahme der Hautdurchblutung zugrunde liegt. Der Lärm als Noxe für den Menschen ist heute ein Problem, das besonders im Rahmen der Arbeitsmedizin von Interesse ist, da durch sie die Fragen der Lärmschäden und des Lärmschutzes zu beantworten sind. Untersuchungen über Reaktionen des Organismus auf Schallreize, die im Rahmen dieser Arbeit von Interesse sind, wurden in letzter Zeit von LEHMANN, KOTTMEXER und BETZ durchgeführt.

LEHMANN (1958) untersuchte die durch Lärm hervorgerufenen Reaktionen an den Gefäßen der Körperperipherie. Dabei konnte er einen deutlichen Anstieg des peripheren Kreislaufwiderstandes feststellen. Auf photoelektrischem Wege wurde gleichzeitig eine Abnahme der Hautdurchblutung registriert. Außerdem konnte eine Abnahme des Schlagvolumens und der Pulsfrequenz beobachtet werden. Eine Abhängigkeit dieser Reaktionen von der gewählten Frequenz stellte LEHMANN jedoch nicht fest. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß eine Gewöhnung an Lärm

nicht eintritt, was durch die immer wiederkehrenden gleichen Reaktionen bewiesen wurde. Kinder scheinen jedoch Lärm gegenüber unempfindlicher zu sein als ältere Individuen. LEHMANN umreißt seine Ergebnisse ungefähr mit folgendem Satz: Die Tendenz der Kreislaufreaktion nach Geräuscheinwirkung geht in die Richtung einer herabgesetzten Durchblutung der Peripherie.

Von BETZ (1963) an Katzen durchgeführte Untersuchungen über Durchblutungsänderungen des Gehirns im Thalamusbereich nach Lärmwirkung ergaben eine geringe Zunahme der Gehirndurchblutung, die ohnehin spontanen, von äußeren Reizen unabhängigen Schwankungen unterworfen ist.

KOTTMEYER führte Versuche an Menschen über Durchblutungsänderungen am Labyrinthblock nach Geräuscheinwirkung durch. Er stellte eine deutliche Abnahme der Durchblutung als Folge der Geräuschbelastung fest.

Ein ähnliches Ergebnis wurde bei Versuchen mit Geruchsreizen erzielt. Normalerweise rufen starke Geruchsreize eine deutliche Durchblutungsverminderung, z.B. an der Fingerkuppe, hervor. An Patienten mit Anosmie konnte diese Beobachtung nicht gemacht werden. Auf Grund dieser Ergebnisse mißt KOTTMEYER der bewußten Reizwahrnehmung eine besondere Bedeutung bei dem Zustandekommen der beschriebenen Gefäßreaktionen zu.

II. c) Hörermüdung unter dem Einfluß verschiedener Pharmaka

In der Behandlung Schwerhöriger berichten verschiedene Autoren über Verbesserungen des Hörvermögens nach Medikationen mit Parasympathomimetika oder Sympatholytika. Durch die gleiche Medikation konnten bei vielen Patienten lästige Ohrgeräusche wesentlich vermindert oder völlig zum Verschwinden gebracht werden. So behandelte DENNECKE 105 Patienten, die an lästigen Ohrgeräuschen litten, mit Sympatholytika. Bei 55 % konnte er die Geräusche, von denen er annahm, sie seien vascular bedingt, günstig beeinflussen. Auch WULLSTEIN erreichte durch eine entsprechende Behandlung von Schwerhörigen nennenswerte Hörverbesserungen. Die Nachbehandlung mit Sympatholytika im Anschluß an Otoskleroseoperationen hatte ebenfalls oft gute Erfolge. DWORACEK u.a. berichten von einer erfolgreichen Behandlung der Innenohrschwerhörigkeit durch die Stellatum-Blockade.

Experimentelle Untersuchungen, die sich speziell mit dem Problem der medikamentösen Beeinflussung der Hörermüdung befaßten, wurden von PLESTER, TANNER, KOTTMEYER und BREMER durchgeführt. Im Folgenden soll kurz über die Ergebnisse dieser Arbeiten berichtet werden.

PLESTER (1953) untersuchte die Einwirkungen von Hydergin(R), Gynergen(R) (Dibenamin) und Arterenol(R) auf die Hör - ermüdung und die Adaptation. Mit den genannten Medikamenten führte er an 10 Versuchspersonen je einen Versuch durch. Zur Schallbelastung diente ein weißes Geräusch, das mit einer Lautstärke von 100 dB über 3 Min. dem Ohr des Probanden angeboten wurde. PLESTER bestimmte nach der Schallbelastung in Abständen von 2, 10 und 20 Min. die Hörschwelle seiner Probanden und verglich die Werte einmal mit dem Ruhewert der Hörschwelle und mit den

Werten der Hörschwelle aus den Leerversuchen, die in den gleichen zeitlichen Abständen aufgenommen wurden. Das Ergebnis seiner Untersuchungen ist die Beobachtung, daß sich Hörermüdung und Adaptation durch Sympatholytika signifikant verändern lassen.

Anlaß zu der Arbeit von TANNER (1955) war die Feststellung LÜSCHERs, daß sich unter den Personen, die frühzeitig schwerhörig werden, viele mit dem Zeichen einer vegetativen Labilität befinden. Um den experimentellen Nachweis dafür zu erbringen, sieht TANNER zwei Möglichkeiten. Einmal könnten normale Personen untersucht werden, deren vegetative Tonuslage durch die entsprechenden Medikamente verändert wird, zum anderen könnten die Untersuchungen an vegetativ labilen Personen durchgeführt werden und die Ergebnisse mit denen von normalen Versuchspersonen verglichen werden.

Die Schallbelastung in den Versuchen TANNERs bestand aus dem Reinton 1000 Hz bei 100 dB und 5 Min. Dauer. Während der Belastung bestimmte er durch Lautstärkevergleich mit dem unbelasteten Ohr den Verlauf der perstimulatorischen Ermüdung bzw. Adaptation. Nach dem Ende der Schallbelastung wurde der Verlauf der Erholung des Ohres durch wiederholte Bestimmung der Hörschwelle kontrolliert. Mit den Medikamenten Hydergin$^{(R)}$(0,3 mg i.m.), Prostigmin$^{(R)}$(0,5 mg i.m.) und Atropin (0,5 mg i.m.) wurden in der beschriebenen Weise von TANNER Versuche durchgeführt. Er kam zu folgenden Ergebnissen: Personen, deren Gehör eine gute perstimulatorische Adaptation aufwies, zeigten eine geringe Ermüdbarkeit des Ohres. Eine schlechte perstimulatorische Adaptation entsprach einer schnellen Ermüdbarkeit. Die Adaptation stellt nach seiner Ansicht einen Schutz des Ohres gegen zu schnelle Ermüdung dar. Hydergin$^{(R)}$ bewirkte bei den

Versuchspersonen mit einer schlechten perstimulatorischen Adaptation eine Verbesserung dieser Werte und eine entsprechende Verkürzung der Erholungszeiten des Ohres. Bei den Versuchspersonen mit guter perstimulatorischer Adaptation traten keine Veränderungen gegenüber den Ergebnissen der Leerversuche ein. Atropin zeigte einen gegenteiligen Effekt, aber nur bei Versuchspersonen, die vorher eine gute perstimulatorische Adaptation mit entsprechend kurzer Erholungszeit besaßen. Prostigmin bewirkte in keinem Fall eine wesentliche Änderung der Resultate gegenüber den Leerversuchen.

KOTTMEYER stellte bei seinen Unternehmungen über die Möglichkeiten der objektiver Höruntersuchung an Erwachsenen fest, daß die Intensität der zur Reizung verwandten Schwebungsklänge nach der Gabe von Noludar(R) um 10-15 dB und nach Cyrpon(R) um 5-10 dB erhöht werden mußte, um bei den Versuchspersonen eine plethysmographisch nachweisbare Volumenabnahme der Fingerkuppe zu bewirken. Der Einfluß von Melleril(R) auf den psychovasomotorischen Reflex entsprach etwa dem von Cyrpon(R) und Noludar(R), Die sedierende Wirkung von Noludar(R) war zum Teil so stark, daß sich die Hörergebnisse laufend verschlechterten.

Zusammen mit BREMER führte KOTTMEYER Versuche an Meerschweinchen durch, die die Frage klären sollten, ob die gleiche akustische Belastung im Wachzustand und in der Narkose zu einer unterschiedlichen Cochlearisschädigung führt oder nicht. Sie stellten fest, daß die Hörschädigung narkotisierter Tiere unmittelbar nach Abbruch der Schallbelastung um 29 % geringer ist als bei den wachen Meerschweinchen. Nach 24 Stunden ist der Unterschied noch deutlicher. Die wachen Meerschweinchen haben noch einen Hörverlust von 79 %, die narkotisierten dagegen nur noch einen solchen von 19 %, eine Differenz von jetzt

60 %. Diese bessere Erholung des Gehörs narkotisierter Tiere wird mit dem Wegfall des psychovasomotorischen Reflexes erklärt, der eine bessere Erholung des Innenohres gestattet. Außerdem ist der Sauerstoffverbrauch der Sinneszellen in Narkose (BARTH, MEYER) herabgesetzt, wodurch mehr Energie zur Erholung des belasteten Ohres bereitgestellt werden kann. Die Psychopharmaka Truxal(R) und Cyrpon(R) hatten den gleichen, aber schwächeren Effekt. Außerdem stellten die Untersucher eine Heraufsetzung der Hörschwelle bei Cyrpon(R) um 5,2 % und bei Truxal(R) um 18 % im gesamten Frequenzbereich fest.

III. Experimenteller Teil

a) Vorversuche

Die Wirkung der Medikamente auf die Readaptationszeiten normal hörender Versuchspersonen wurde im sogenannten einfachen Blindversuch geprüft. Diese Art der Untersuchung eines Medikamentes wurde gewählt, um die Voreingenommenheit des Patienten auszuschalten. Er erwartet sonst von dem Mittel, das er einnimmt, eine Wirkung, und es kommt aus diesem Grund leicht zu fehlerhaften Angaben.

Apparatur:

Für die Durchführung der Versuche stand ein schallarmer Raum mit einem PETERS-Audiometer (S.P.D.5.) zur Verfügung. Hiermit ist es möglich, sowohl das Vertäubungsgeräusch als auch den Prüfton ohne Umschaltung auf ein Ohr einwirken zu lassen. Als Vertäubungsgeräusch wurde ein sogenanntes Breitbandgeräusch (white noise) verwandt. Die Schwelle des Meßtones und des Geräusches stimmten überein. Der Prüfton wurde 2x/sec unterbrochen, er wurde also 0,25 sec gehört und 0,25 sec nicht gehört. Das PETERS-Audiometer hat zur Vermeidung von Knackgeräuschen eine jeweilige Auf- und Abbauzeit des Tones von 80 msec (nach Angaben von Prof. LÜSCHER für die Messung der Unterschiedsschwelle). Die volle Lautstärke des Tones wird nur 170 msec gehört.

Durchführung der Versuche:

Der Proband nahm eine Stunde vor Beginn des Versuchs das Medikament ein. Er konnte während des Versuches den Untersucher nicht sehen. Die Verständigung zwischen beiden geschah durch Handzeichen. Vor dem Beginn eines jeden Versuches wurde die Hörschwelle des Probanden ermittelt. Die Versuche A, B und C wurden in einem Abstand von min-

destens 24 Stunden durchgeführt. Die Frequenz des Prüftones betrug 4000 Hz. Nach der Feststellung der Hörschwelle des Probanden begann die Vertäubung des untersuchten Ohres. Innerhalb von ca. 5 sec erreichte die Lautstärke 105 dB. Die Vertäubungszeit wurde erst von dem Erreichen der maximalen Lautstärke an bestimmt. Nach der Unterbrechung des 2 Min. dauernden Vertäubungsgeräusches hatte der Proband darauf zu achten, wann er den Testton, der 5 dB über einer Hörschwelle lag, wieder wahrnehmen konnte. Die Zeit zwischen dem Abbrechen des Vertäubungsgeräusches und der Angabe des Probanden, den Testston wieder zu hören, ist die Erholungszeit des Ohres.

Versuche mit den Medikamenten A, B und C im einfachen Blindversuch

Die Durchführung und Anordnung der Versuche wurde wie in Abschnitt III a) beschrieben vorgenommen.

Beispiele aus den Versuchsergebnissen :

Nr.	Mittel	Hörschwelle	Erholungszeit
1	A	7 dB	3° 10'
	B	7 dB	5° 37'
	C	7 dB	4° 55'
2	A	11 dB	11° 10'
	B	10 dB	11° 40'
	C	9 dB	60'
3	A	8 dB	3° 10'
	B	7 dB	2° 10'
	C	7 dB	1° 40'
4	A	11 dB	13° 45'
	B	12 dB	13° 10'
	C	12 dB	11° 20'
5	A	6 dB	3° 13'
	B	6 dB	8° 10'
	C	7 dB	3° 11'
6	A	8 dB	3° 44'
	B	7 dB	17° 50'
	C	9 dB	8° 20'
7	A	7 dB	2° 15'
	B	6 dB	1° 30'
	C	7 dB	1° 20'

Die Readaptationszeiten der einzelnen Versuchspersonen waren nach Gabe der Medikamente sehr uneinheitlich. Aus ihnen war nicht zu ersehen, welche Wirkungen die Mittel auf die Readaptationszeit hatten. Auch die Wiederholung desselben Versuches bei einem Probanden ergab deutliche Unterschiede in den Ergebnissen. Dazu kam noch bei einigen Probanden eine weitere Schwierigkeit. Sie waren nicht imstande genau anzugeben, wann sie den Prüfton zum ersten Mal wieder hörten. Ihre Angaben wurden mit zunehmender Dauer der Readaptationszeit immer ungenauer.

Es war deshalb die Frage, inwieweit sich die Versuchsergebnisse an derselben Person reproduzieren ließen, und welche Voraussetzungen dazu gegeben sein müßten. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden die folgenden Versuche angeschlossen.

Versuche zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Die Durchführung und Anordnung der Versuche wurde wie in Abschnitt III a) beschrieben vorgenommen, jedoch der Prüfton auf + 10 dB verstärkt, weil die Erkennung des intensiveren Prüftones nach der Vertäubung durch den Probanden leichter ist.

Zu Beginn eines jeden Versuches wurde die genaue Tages-Anamnese aufgenommen und der Verbrauch von Kaffee, Tee, Alkohol und Nikotin dabei besonders beachtet. Jeder Proband hatte seine körperliche Verfassung zu beurteilen (z.B. ausgeruht, müde, abgespannt usw.). Die Dauer des Schlafes bzw. des Wachseins wurde ebenfalls registriert. Alle Versuche an einem Probanden fanden zur gleichen Tageszeit statt.

Im Folgenden werden 4 Versuchsergebnisse als Beispiele wiedergegeben, die die Reproduzierbarkeit unter gleichen Bedingungen und die Auswirkung einiger Faktoren auf die Readaptationszeiten veranschaulichen. Alle Versuchspersonen waren durch entsprechende Vorversuche mit der Versuchsanordnung vertraut. Sie wurden außerdem auf die oben angeführten Punkte in der Anamnese besonders hingewiesen. Bei den Versuchspersonen handelte es sich ausschließlich um Kommilitonen der Marburger Universität.

1. Ergebnisse

2 Beispiele zur Reproduzierbarkeit des Versuches an einem Patienten bei anamnestisch gleichen Voraussetzungen:

Versuchsperson I

1. Versuch: Anamnese: 8 Std. Schlaf, aufgestanden 6.30 Uhr, kein Kaffee, kein Alkohol, 8 Zigaretten, kein anstrengender Arbeitstag.
Hörschwelle: 0 dB
Versuchsbeg.: 18.30 Uhr

2. Versuch: Anamnese: 7,5 Std. Schlaf, aufgestanden 7.00 Uhr, kein Kaffee, kein Alkohol, 10 Zigaretten, kein anstrengender Arbeitstag.
Hörschwelle: 0 dB
Versuchsbeg.: 18.30 Uhr

Gegenüberstellung der Readaptationszeiten beider Versuche. (Vertäubung 105 dB, Testfrequenz 4000 Hz 2x/sec)

Überschwelliger Testton	Readaptationszeiten 1. Versuch	2. Versuch
- 20 dB	15 sec	16 sec
- 15 dB	25 sec	27 sec
- 10 dB	1 min	58 sec

Versuchspers. II

1. Versuch: Anamnese: 8 Std. Schlaf, 14 Zigaretten, mittags 2 Tassen Kaffee, kein Alkohol, 1 Std. vor Versuchsbeg. gut gegessen.
Versuchsbeg.: 18.30 Uhr
Hörschwelle: 2 dB

2. Versuch: Anamnese: 7 Std. Schlaf, 12 Zigaretten, mittags 3 Tassen Kaffee, kein Alkohol, 3/4 Std. zuvor gut gegessen.

Versuchsbeg.: 18.30 Uhr
Hörschwelle: 2 dB

Gegenüberstellung der Readaptationszeiten beider Versuche.

Überschwelliger Testton	Readaptationszeiten 1. Versuch	2. Versuch
- 15 dB	1 min	1 min 9 sec
- 10 dB	1 min 25 sec	1 min 23 sec
- 5 dB	2 min 23 sec	2 min 30 sec

2 Beispiele für Veränderungen der Readaptationszeiten unter verschiedenen Bedingungen:

Versuchspers. I

1. Versuch: Anamnese: Nacht zuvor Alkohol getrunken, 6 1/2 Dtd. Schlaf, tagsüber keine anstrengende Arbeit, kein Nikotin, kein Kaffee, abgespannt.
Versuchsbeg.: 18.00 Uhr
Hörschwelle : 5 dB

2. Versuch: Anamnese: 7 Std. Schlaf, kein Nikotin, kein Kaffee, tagsüber anstrengende Arbeit, jedoch gutes Befinden, 3/4 Std. vor Versuchsbeg. 3 Glas Bier getrunken.

Gegenüberstellung der Readaptationszeiten beider Versuche:

Überschwelliger Testton	Readaptationszeiten 1. Versuch	2. Versuch
- 20 dB	15 sec	11 sec
- 15 dB	46 sec	19 sec
- 10 dB	7 min 10 sec	30 sec

Versuchsperson II

Die wiedergegebenen Versuche fanden zu verschiedenen Tageszeiten statt.

1. Versuch: Versuchsbeginn: 15.00 Uhr
Hörschwelle : 1 dB
2. Versuch: Versuchsbeginn: 8.15 Uhr
Hörschwelle : 1 dB

Gegenüberstellung der Readaptationszeiten beider Versuche:

Überschwelliger Testton	Readaptationszeiten 1. Versuch	2. Versuch
- 20 dB	12 sec	5 sec
- 15 dB	38 sec	19 sec
- 10 dB	1 min 55 sec	1 min 2 sec

Die Versuchsergebnisse zeigen deutlich, daß die Länge der Readaptationszeiten bei derselben Versuchsperson nicht nur von der Intensität und Dauer des Vertäubungsgeräusches abhängig ist. Es sind dagegen viele nicht genau zu ermittelnde und in der Einflußgröße nicht genau faßbare Faktoren, welche die Erholungsfähigkeit des menschlichen Ohres beeinflussen. Besonders auffällig war der Einfluß von Alkohol, Nikotin und Kaffee sowie des physischen Zustandes der Versuchspersonen zu verschiedenen Tageszeiten. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, mußte gefordert werden, daß die Probanden sich vor den Versuchen möglichst in der gleichen Ausgangslage befanden.

B. Hauptversuche :
==========

Die Durchführung und Anordnung der Versuche waren dieselben wie die in Abschnitt III c.

Als Versuchspersonen standen Patienten der Univ.-HNO-Klinik Marburg zur Verfügung. Mit diesen Personen war es verhältnismäßig einfach, die geforderten einheitlichen Bedingungen einzuhalten, da die Mahlzeiten, die Nachtruhe und vor allem der Tagesrhythmus vergleichbar waren. Trotzdem ergaben sich auch hier Schwierigkeiten, besonders in der genauen Angabe des Prüftones durch die Versuchsperson. Die gleiche Ausgangslage der Versuchspersonen wurde nicht als gegeben hingenommen, sondern diese wurde immer durch die Wiederholung von mindestens einem Versuch überprüft. Betrug die Differenz nicht mehr als $\pm$ 10 %, so waren mit einiger Sicherheit auch die weiteren Versuchsergebnisse wertbar. Trotzdem zeigte sich, daß fast 30 % der Versuchspersonen im zweiten oder dritten Versuch erheblich abweichende Angaben machten. Diese Versuchsergebnisse wurden nicht berücksichtigt. Von jeder Versuchsperson sind in den Ergebnistabellen nur zwei Werte für die Readaptationszeiten (mit und ohne Medikament) wiedergegeben, die entweder aus jeweils einem Versuch stammen oder den Mittelwert wiederholter Versuche darstellen.

Mit den Medikamenten Truxal$^{(R)}$, Adumbran$^{(R)}$, Hydergin$^{(R)}$ und Prostigmin$^{(R)}$ wurden folgende Versuchsreihen durchgeführt:

1.	Truxal	7,5 mg
2.	Truxal	15 mg
3.	Adumbran	5 mg
4.	Adumbran	10 mg
5.	Hydergin	1 mg
6.	Prostigmin	5 mg

Die Dosisangaben beziehen sich auf ein Körpergewicht von 70 kg.

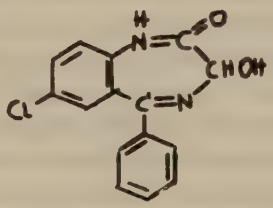
Die Versuchsergebnisse sind in Tabellen nach laufenden Nummern angeordnet zusammengefaßt. Die unter a) zu der jeweiligen Vers.-Nr. wiedergegebenen Versuchsergebnisse sind die Readaptationszeiten der Versuche ohne Medikation. Unter b) befinden sich die entsprechenden Werte für die Versuche nach vorangegangener Medikation. Die Werte der in den Tabellen mit "Änderung t" bezeichneten Spalte ergeben sich aus der Differenz der Readaptationszeiten der Versuche mit bzw. ohne Medikation. Ist der Wert für die Readaptationszeit nach der Medikation kleiner als im Versuch ohne Medikament - liegt also eine Verkürzung vor - so ist die Änderung negativ gekennzeichnet, im anderen Fall positiv. Da sich wegen der großen individuellen Unterschiede für die Readaptationszeiten keine absoluten Werte errechnen lassen, wurde die zeitliche Änderung in Prozent errechnet. Diese Prozentzahlen sind mit dem entsprechenden Vorzeichen versehen in der Spalte "Änderung %" wiedergegeben. Die am Schluß jeder Tabelle befindlichen Mittelwerte für "Änderung t" und "Änderung %" stellen das einfache arithmische Mittel der 15 Einzelwerte dar.

1. Versuchsreihe mit 7,5 mg Truxal(R)

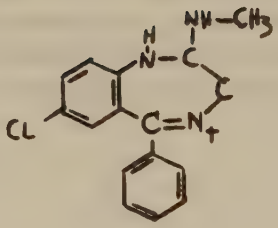
Pharmakologie

Truxal(R) gehört zu der Gruppe der Neuroleptika und stellt eine dem Chlorpromazin verwandte Substanz dar. Es führt den wissenschaftlichen Namen Chlorprothixen.

Chlorpromazin



Chlorprothixen



Im Vergleich mit Chlorpromazin ist bei Chlorprothixen im Phenothiazinring ein N-Atom durch ein C-Atom ersetzt. Die Wirkungen des Chlorprothixen weichen nur wenig von denen des Chlorpromazin ab.
Die Hauptwirkung besteht in der Sedierung des Patienten, die auch bei hohen Dosen nicht zur Narkose führt. Daneben läßt sich eine adrenalytische Wirkung feststellen, sowie ein Acetylcholin-Serotonin und Histamin-Antagonismus. Aufgrund des sedativen Effektes kommt es vor allem zu einer Hemmung des tectoreticulären Systems und des Thalamus. Eine leichte Blutdrucksenkung ist ebenfalls festzustellen (KUSCHINSKY, OPITZ).

Ergebnisse:

Vp.		Hörschw.	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
1	a)	1 dB	12 sec		
	b)	1 dB	9'	- 25	- 3'
2	a)	15 dB	43'		
	b)	14 dB	28'	- 35	-15'
3	a)	1 dB	20'		
	b)	0 dB	16'	- 20	- 4'
4	a)	0 dB	14'		
	b)	0 dB	10'	- 29	- 4'
5	a)	1 dB	52'		
	b)	1 dB	20'	- 63	-32'
6	a)	5 dB	26'		
	b)	4 dB	15'	- 42	-11'
7	a)	2 dB	8^{o}		
	b)	1 dB	$4^{o}5'$	- 50	$-3^{o}55'$
8	a)	4 dB	56'		
	b)	5 dB	34'	- 36	-22'
9	a)	0 dB	$5^{o}10'$		
	b)	0 dB	$2^{o}26'$	- 52	$-2^{o}44'$
10	a)	2 dB	45'		
	b)	0 dB	14'	- 68	-31'
11	a)	5 dB	44'		
	b)	4 dB	13'	- 71	-31'
12	a)	0 dB	44'		
	b)	0 dB	16'	- 63	-28'
13	a)	5 dB	12'		
	b)	5 dB	8'	- 33	- 4'

Vp.		Hörschw.	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
14	a)	21 dB	12'		
	b)	21 dB	9'	- 25	- 3'
15	a)	4 dB	$1^{o}5'$		
	b)	5 dB	48'	- 37	-17'
		Mittelwerte (Änderung)		- 43 %	-39,4'

2. Versuchsreihe, TRUXAL(R), 15 mg

Ergebnisse:

Vp.		Hörschw.	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
1	a)	5 dB	1°50'		
	b)	8 dB	2°55'	+ 38	+ 1°5'
2	a)	4 dB	45'		
	b)	8 dB	2°50'	+ 73	+ 2°5'
3	a)	4 dB	1°28'		
	b)	7 dB	2°30'	+ 40	+ 1°2'
4	a)	0 dB	12'		
	b)	5 dB	17'	+ 30	+ 5'
5	a)	1 dB	36'		
	b)	4 dB	1°57'	+ 70	+ 1°21'
6	a)	0 dB	19'		
	b)	2 dB	24'	+ 20	+ 5'
7	a)	1 dB	1°50'		
	b)	6 dB	5°18'	+ 66	+ 3°28'
8	a)	0 dB	18'		
	b)	3 dB	22'	+ 18	+ 4'
9	a)	0 dB	5°30'		
	b)	6 dB	16°30'	+ 67	+ 11°
10	a)	2 dB	10'		
	b)	7 dB	17'	+ 41	+ 7'
11	a)	0 dB	17'		
	b)	2 dB	21'	+ 19	+ 4'

(R) "Tropon", Köln-Mühlheim

Vp.		Hörschw.	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
12	a)	2 dB	16'		
	b)	4 dB	20'	+ 20	+ 4'
13	a)	- 1 dB	23'		
	b)	+ 2 dB	23'	o	--
14	a)	9 dB	57'		
	b)	13 dB	$2^{o}12'$	+ 56	$+ 1^{o}15'$
15	a)	0 dB	$1^{o}20'$		
	b)	3 dB	$2^{o}10'$	+ 38	+ 50'
		Mittelwerte		+ 39,4%	$+ 1^{o}30'$

3. Versuchsreihe, Hydergin(R), 1 mg

Pharmakologie

Das Handelspräparat Hydergin(R) gehört seiner pharmakologischen Wirkung nach zu der Stoffklasse der Sympatholytica. Es besteht aus einer Mischung von gleichen Teilen aus

1. Dihydroergocorninmethansulfonat
2. Dihydroergokryptinmethansulfonat
3. Dihydroergocristinmethansulfonat

Dosierung: 0,3 mg i.m. oder s.c.
0,5 mg - 1,5 mg per os.

Diese Stoffe entstehen durch Dihydrierung der natürlich vorkommenden Secalealkaloide. Die Veränderung der Strukturformel hat einen entscheidenden Einfluß auf die Wirkung der Stoffe. Der symphathicolytische Effekt tritt jetzt in den Vordergrund. Der Wirkungsmechanismus der dihydrierten Secalealkaloide beruht auf einer Hemmung der Gefäßzentren und höher liegender symphatischer nervöser Mechanismen. Eine Wirkung auf den Hypothalamus ist nicht ausgeschlossen. Außerdem besitzen die dihydrierten Secalealkaloide eine komplexe Mischung von hemmenden und fördernden Wirkungen auf das zentrale Nervensystem. Die Gesamtheit der pharmakologischen Wirkungen ist z.Zt. noch nicht genau bekannt (MØLLER).

(R) "Sandoz" AG., Nürnberg

Ergebnisse:

Vp.		Hörschw. (in dB)	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
1	a)	0	14'		
	b)	1	10'	- 29	- 4'
2	a)	-1	33'		
	b)	-1	24'	- 28	- 9'
3	a)	5	$2^{o}2'$		
	b)	5	$1^{o}8'$	- 45	- 54'
4	a)	18	18'		
	b)	18	15'	- 17	- 3'
5	a)	15	43'		
	b)	14	32'	- 26	- 11'
6	a)	2	8^{o}		
	b)	2	$4^{o}25'$	- 46	$-3^{o}55'$
7	a)	2	45'		
	b)	1	12'	- 73	- 33'
8	a)	5	46'		
	b)	5	14'	- 69	- 32'
9	a)	7	54'		
	b)	7	35'	- 35	- 19'
10	a)	12	13'		
	b)	12	10'	- 23	- 3'
11	a)	3	19'		
	b)	4	12'	- 37	- 7'
12	a)	0	$3^{o}40'$		
	b)	1	$1^{o}56'$	- 47	$-1^{o}44'$

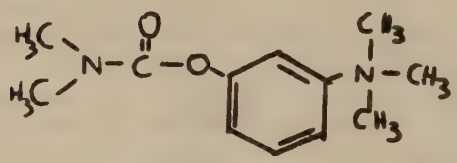
Vp.		Hörschw. (in dB)	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
13	a)	o	15'		
	b)	0	11'	- 27	- 4'
14	a)	1	$5^{o}10'$		
	b)	o	$3^{o}15'$	- 37	$- 1^{o}55'$
15	a)	o	52'		
	b)	0	31'	- 40	- 21'
		Mittelwerte		- 38,1%	- 42'

4. Versuchsreihe, Prostigmin(R), 5 mg

Pharmakologie:

Prostigmin(R) (wissenschaftlicher Name Neostigmin) ist ein indirektes Parasympathomimetikum.

Formel:



Aus der strukturellen Ähnlichkeit mit Acetylcholin ist auch seine Wirkung zu erklären. Es hemmt die Abbaugeschwindigkeit des Acetylcholins, indem es die aktiven Zentren der Acetylcholinesterase besetzt und so eine Zunahme der Acetylcholinkonzentration bewirkt. Als Folge davon stellt sich eine Zunahme des parasympathischen Tonus ein, mit Erweiterung der Arteriolen, Zunahme der Sekretion von Schweiß, Speichel und Magensaft, sowie einer geringen Bradykardie (KUSCHINSKY).

Ergebnisse:

Vp.		Hörschw. (in dB)	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
1	a)	2	35'		
	b)	2	19'	- 46	- 16'
2	a)	7	4°20'		
	b)	9	1°50'	- 60	- 2°30'
3	a)	4	4°25'		
	b)	5	2°45'	- 41	- 1°40'

(R) Deutsche Hoffmann - La Roche AG

Vp.		Hörschw. (in dB)	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
4	a)	1	26'		
	b)	1	17'	- 35	- 9'
5	a)	3	50'		
	b)	3	21'	- 58	-29'
6	a)	12	37'		
	b)	10	26'	- 30	-11'
7	a)	2	1°5'		
	b)	2	31'	- 51	-11'
8	a)	6	18'		
	b)	5	10'	- 44	- 8'
9	a)	0	40'		
	b)	0	30'	- 25	-10'
10	a)	1	28'		
	b)	1	19'	- 32	- 9'
11	a)	1	32'		
	b)	2	24'	- 25	- 8'
12	a)	3	31'		
	b)	2	19'	- 40	-12'
13	a)	1	14'		
	b)	2	10'	- 29	- 4'
14	a)	7	5°30'		
	b)	6	3°10'	- 42	- 2°20'
15	a)	1	20'		
	b)	1	13'	- 35	- 7'
		Mittelwert		- 41,2%	- 36,3'

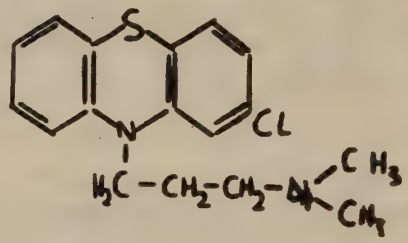
5. Versuchsreihe, Adumbran (R), 5 mg

Pharmakologie:

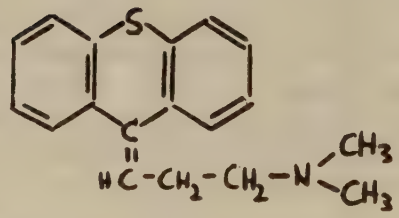
Adumbran(R) ist ein Psychopharmakon aus der Gruppe der "Tranquillizer". Es stellt ein Analogpräparat zum Librium(R) (Chlordiazepoxid) dar, dem es in den Wirkungen sehr ähnlich ist.

Formeln:

Adumbran:



Librium:



Adumbran(R) besitzt eine leichte hypnogene Wirkung und hemmt polysynaptische Reflexe. Die affektive Erregbarkeit wird gedämpft ohne dabei das Bewußtsein zu trüben oder das Konzentrationsvermögen zu beeinträchtigen. Bei Tierversuchen kann eine Verminderung der Aggressivität festgestellt werden. Der Wirkungsmechanismus bzw. der Angriffspunkt im Zentralnervensystem ist nicht bekannt (Dr. Karl Thomae GmbH).

(R) Dr. Karl Thomae GmbH

Ergebnisse:

Vp.		Hörschw. (in dB)	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t.
1	a)	5	1°20'		
	b)	5	35'	- 56	- 45'
2	a)	2	2°10'		
	b)	2	1°2'	- 53	- 1°8'
3	a)	2	5°5'		
	b)	2	2°10'	- 30	- 55'
4	a)	1	4°10'		
	b)	0	2°40'	- 36	- 1°30'
5	a)	0	31'		
	b)	0	15'	- 51	- 16'
6	a)	1	1°8'		
	b)	2	46'	- 32	- 22'
7	a)	0	1°45'		
	b)	0	1°10'	- 33	- 35'
8	a)	1	32'		
	b)	0	17'	- 47	- 15'
9	a)	4	33'		
	b)	4	14	- 57	- 19'
10	a)	1	3°45'		
	b)	2	1°50'	- 49	- 1°55'
11	a)	6	18'		
	b)	6	14'	- 22	- 4'
12	a)	1	6°50'		
	b)	1	3°40'	- 46	- 3°10'

Vp.		Hörschw. (in dB)	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
13	a)	1	1°16'		
	b)	0	55'	- 28	- 21'
14	a)	1	24'		
	b)	1	13'	- 46	- 11'
15	a)	2	1°6'		
	b)	2	43'	- 35	- 23'
16	a)	7	4°20'		
	b)	9	2°5'	- 52	- 2°15'
17	a)	2	1°5'		
	b)	1	20'	- 69	- 45'
		Mittelwerte		- 44 %	- 53'

6. Versuchsreihe, Adumbran(R), 10 mg

Ergebnisse:

Vp.		Hörschw. (in dB)	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
1	a)	13	13,2'		
	b)	12	11,8'	- 10,5	- 1,4'
2	a)	23	18'		
	b)	23	22'	+ 18	+ 4'
3	a)	13	1°20'		
	b)	13	1°15'	- 6	- 5'
4	a)	30	30'		
	b)	30	28'	- 6	- 2'
5	a)	8	46'		
	b)	8	48'	+ 4	+ 2'
6	a)	8	7,2'		
	b)	8	8,6	+ 16	+ 1,4'
7	a)	12	16'		
	b)	11	18'	+ 11	+ 2'
8	a)	6	1°19'		
	b)	6	1°35'	+ 17	+ 16'
9	a)	8	1°24'		
	b)	9	1°45'	+ 20	+ 21'
10	a)	24	8,4'		
	b)	24	7,6'	- 8,5	- 0,8
11	a)	11	1°32'		
	b)	10	1°35'	+ 3	+ 3'

Vp.		Hörschw. (in dB)	Erhol.Z.	Änderung %	Änderung t
12	a)	9	$1^{o}6'$		
	b)	9	$1^{o}15'$	+ 12	+ 9'
13	a)	7	$2^{o}3'$		
	b)	7	$1^{o}52'$	- 9	-11'
14	a)	8	7,6'		
	b)	9	7,2'	- 5	-0,4'
15	a)	8	16,8'		
	b)	9	17,7'	+ 5	+0,9'
		Mittelwerte		+ 3,8 %	+2,4'

IV. Diskussion der Versuchsergebnisse

Den Hauptversuchen dieser Arbeit gingen zwei Versuchsreihen voraus, die in den Abschnitten III b) und c) wiedergegeben wurden. In ersten Untersuchungen sollte nachgeprüft werden, ob sich eine gleichsinnige Änderung der Readaptationszeiten durch Medikationen erzielen läßt. Daneben wurde in einer zweiten Versuchsreihe untersucht, inwieweit die Erholungszeiten des menschlichen Ohres Schwankungen unterworfen sind und welche Faktoren als Ursachen dafür in Betracht kommen. Eine Zusammenfassung der Versuchsergebnisse befindet sich am Ende des jeweiligen Kapitels. Die Ergebnisse der Hauptversuche werden in diesem Abschnitt besprochen.

Die Probanden hatten sich in jeder Versuchsreihe einem Versuch ohne vorherige Medikation zu unterziehen. Die Länge der Readaptationszeit war dabei nur von der Dauer und Intensität des Vertäubungsgeräusches abhängig. Diese Beziehung zwischen Länge der Readaptationszeit und Geräuschintensität und -dauer wurde schon von anderen Autoren experimentell gesichert (HOOD, DAVIS). Die Belastung durch ein Geräusch von 105 dB und 2 Min. Dauer wurde in allen Versuchen beibehalten, um zu vergleichbaren Ergebnissen zu gelangen. Sie erwies sich als unschädlich für das Gehör (Von einigen Autoren werden schon Geräuschintensitäten von 90 dB an als ausreichend für Schädigungen des Gehörs angesehen). Bei keinem Probanden konnte eine bleibende Änderung der Hörschwelle festgestellt werden. Auch in mehr als 50 Eigenversuchen mit derselben Schallbelastung konnte eine dauernde Gehörverschlechterung nicht festgestellt werden.

Zur Schallbelastung wurde in allen Versuchen ein sog. weißes Geräusch benutzt. KOTTMEYER stellte bei seinen

plethysmographischen Untersuchungen fest, daß ein Geräusch im Vergleich zu einem Sinuston bei gleicher Lautstärke eine größere Volumenabnahme der Fingerkuppe bewirkt. Diese Beobachtung führte er auf die größere Anzahl der durch das Geräusch sowohl im CORTIschen Organ als auch im Zentralnervensystem erregten Nervenelemente zurück. Dadurch wird zwangsläufig die Wirkung auf die Psyche vergrößert und die Reizbeantwortung über den von KOTTMEYER als psychovasomotorisch bezeichneten Reflex in Form einer verringerten Durchblutung der Peripherie verstärkt. Auf Grund der größeren Affektivität und zur Erregung der gesamten Basilarmembran wurde in den Versuchen ein weißes Geräusch dem reinen Sinuston vorgezogen.

4000 Hz wurden als Prüffrequenz gewählt, weil in diesem Bereich erfahrungsgemäß die Vulnerabilität des Innenohres am größten ist. Dabei ist der Gehörschaden unabhängig von dem Frequenzspektrum der auslösenden Geräusche. Eine Erklärung, weshalb gerade dieser Ort des CORTIschen Organes am empfindlichsten auf Schallbelastungen reagiert, konnte bisher noch nicht gegeben werden.

Die Geräuschbelastung von 105 dB empfand der größte Teil der Versuchspersonen lediglich als unangenehm. Einige Versuche, bei denen die Probanden das Geräusch als schmerzhaft bezeichneten, mußten vorzeitig abgebrochen werden, um eventuellen Hörschäden vorzubeugen. Die Lautstärke des Geräusches wurde von den Versuchspersonen als unterschiedlich laut empfunden. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, daß es lärmempfindliche und lärmunempfindliche Personen gibt. Auch die Empfindlichkeit der einzelnen Versuchspersonen zu verschiedenen Zeiten ist erheblichen Schwankungen unterworfen. Diese Probleme sind in Abschnitt III c) eingehend erläutert worden. Ein Geräusch von

105 dB Lautstärke dürfte jedoch für jede Versuchsperson neben der rein akustischen Belastung auch genügend affektiv wirksam sein, um die beschriebenen Gefäßreaktionen hervorrufen zu können.

Aus den Versuchsergebnissen ist eine deutliche Veränderung der Readaptationszeiten durch vorherige Medikation zu erkennen. Je nach Medikament und Dosis war die Wirkung auf die Readaptationszeiten verschieden. Die Ergebnisse der Versuchsreihen sollen deshalb in der Reihenfolge, wie sie in den Hauptversuchen wiedergegeben wurden, hier besprochen werden.

Das Ergebnis der Versuchsreihe nach der Medikation mit Truxal$^{(R)}$ (Dosis 7,5 mg) war eine Verkürzung der Readaptationszeiten um 43 % gegenüber dem Belastungsversuch ohne vorherige Medikation. Durch das Medikament muß eine Veränderung hervorgerufen worden sein, die es dem Ohr ermöglicht, sich schneller als normal zu erholen. Die Sinneszelle, die während der Schallbelastung einen gegenüber der Norm erhöhten Stoffwechselumsatz besitzt, stellt das Gleichgewicht durch einen entsprechenden Stoffaustausch mit der Umgebung wieder her. Die Frage ist, welche Wirkungen des Chlorprothixen für den beschleunigten Stoffaustausch verantwortlich sind bzw. diesen ermöglichen.

Die Wirkungen des Chlorprothixen sind experimentell eingehend untersucht worden. In erster Linie hat Chlorprothixen eine zentral dämpfende Wirkung, durch die es zur verminderten Affektivität und Psychodynamik des Patienten kommt, aber niemals - auch nicht bei größeren Dosen - wird eine Narkose erreicht. Neben diesen zentralen Wirkungen besitzt Chlorprothixen in dem Histamin-, Adrenalin-, Acethylcholin- und Serotoninantagonismus auch periphere Angriffspunkte.

Über sonstige Wirkungen, besonders spezielle Stoffwechselwirkungen ist nichts bekannt. Den bisher untersuchten, klinisch manifesten Wirkungen kann man zwar bestimmte Stellungen in der Strukturformel des Chlorprothixen zuordnen, aber über den genauen Wirkungsort bzw. den Angriffspunkt des Medikamentes im Stoffwechselgeschehen sind bisher noch keine exakten Angaben zu machen (STACH, POLDINGER).

Auf das Ergebnis der Belastungsversuche bezogen, muß die Ursache der Verkürzung der Readaptationszeiten in der Hemmung vor allem zentraler Reflexe gesucht werden. Dabei liegt der Schluß nahe, daß die durch den Lärm hervorgerufene Gefäßreaktion in Form einer Vasokonstriktion ebenfalls dem hemmenden Einfluß des Medikamentes unterworfen ist, Das würde bedeuten, daß die durch den psychovasomotorischen Reflex bedingte Minderdurchblutung des Innenohres, wie sie von KOTTMEYER speziell am Ohr nachgewiesen werden konnte, nicht mehr so wirksam ist wie vorher. Die im Vergleich zum Belastungsversuch ohne Medikament verbesserte Durchblutung des Innenohres ermöglicht jetzt den Sinneszellen, ihren Sauerstoff- bzw. Energiebedarf in einer entsprechend kürzeren Zeit zu decken und ihre normale Empfindlichkeit entsprechend schneller wieder herzustellen.

In Erwägung zu ziehen wäre auch die adrenolytische Wirkung des Chlorprothixen als eine weitere Ursache einer besseren Durchblutung. Aus verschiedenen Publikationen ist bekannt, daß der Lärm eine ergotrope Reaktionslage des Organismus bedingt und den Sympathicotonus steigert. Da Adrenalin Überträgerstoff an sympathischen Nervenendigungen ist, könnte die adrenolytische Wirkung des Chlorprothixen hier ebenfalls ansetzen. Die Folge wäre eine Herabsetzung des Sympathicotonus und eine Umstimmung des

Körpers im Sinne einer trophotropen Reaktionslage, wodurch eine schnellere Erholung der beanspruchten Organe möglich ist.

Die zweite Versuchsreihe mit der doppelten Dosis von Chlorprothixen ergab aber keine weitere Verkürzung der Readaptationszeiten. Die durchschnittliche Readaptationszeit des Ohres verlängerte sich um 39,4 % bezogen auf die Durchschnittswerte der Versuche ohne Medikation.

Während in der ersten Versuchsreihe die Medikation mit 7,5 mg Chlorprothixen keinen Einfluß auf die Ausgangs-Hörschwelle der Probanden hatte, zeigte die doppelte Dosis von 15 mg einen geringen, aber deutlich feststellbaren Anstieg der Ruheschwelle um durchschnittlich 3,4 dB. BREMER konnte in seinen Schallbelastungsversuchen an Meerschweinchen nach der Medikation mit allerdings wesentlich größeren Dosen Chlorprothixen ebenfalls einen deutlichen Anstieg der Hörschwelle feststellen. Auch WANDEL, der die Möglichkeiten objektiver Hörprüfungen an Kindern untersuchte, stellte nach der Medikation mit Thioridazin (ein Psychopharmakon ebenfalls aus der Gruppe der Neuroleptika, das dem Chlorpromazin nahesteht) einen deutlichen Anstieg der Hörschwelle fest.

Der Grund für die Verlängerung der Readaptationszeiten dürfte somit nicht allein in veränderten Bedingungen für die Sinneszelle zu suchen sein. Es ist wahrscheinlich die stärkere sedierende Wirkung des Medikamentes, die zu einer verminderten zentralen Reizaufnahme durch den Probanden führt. Die Intensität des Prüftones muß demnach größer sein, um eine Reizbeantwortung zu erreichen. Der zentral sedierende Effekt überwiegt offensichtlich den hemmenden Einfluß des Medikamentes auf die Gefäßreaktionen, der eine Verkürzung der Readaptationszeiten erwarten

ließe. Mit der stärkeren zentral sedierenden Wirkung und der gleichzeitigen aber wesentlich geringeren Abnahme der affektiven Minderdurchblutung ergeben sich zwei Faktoren, die geeignet sind, den Umkehreffekt der Dosisverdopplung von Chlorprothixen zu erklären.

Die Versuchsreihen mit Adumbran(R), einem Psychopharmakon aus der Gruppe der Tranquillizer, ergaben bei einer Dosis von 5 mg eine Verkürzung der Readaptationszeiten um 44 %. Die doppelte Dosis des Medikamentes führte, wie bei Chlorprothixen zu keiner weiteren Verkürzung der Readaptationszeiten. Jedoch ergab sich keine so deutliche Verlängerung, wie es bei der doppelten Dosis Chlorprothixen der Fall war. Die Readaptationszeiten erreichten annähernd die Werte der Versuche ohne Medikation. Die durchschnittliche Verkürzung lag bei 3,8 %. Die genaue Wirkungsweise sowie der Angriffspunkt von Adumbran im Zentralnervensystem ist ebenso wie bei Chlorprothixen bisher unbekannt. Genaue Aussagen sind bisher nur über klinisch feststellbare Reaktionen auf das Medikament zu machen. Sie stimmen im wesentlichen mit denen des Chlorprothixen überein. Die hervorzuhebende Wirkung ist die Sedierung des Patienten, die zu einer verminderten Erregbarkeit führt, sowie die Hemmung polysynaptischer Reflexe. Auf Grund der Übereinstimmung der pharmakologischen Wirkungen von Adumbran(R) und Chlorprothixen erübrigt es sich, die zur Erklärung der Chlorprothixenwirkung angeführten Gedankengänge hier zu wiederholen. Die nicht so deutliche Verlängerung der Readaptationszeiten nach der doppelten Dosis Adumbran(R) dürfte eine Frage der Dosiswahl sein,

Der Einfluß von Hydergin(R) auf die Readaptationszeiten des menschlichen Gehörs wurde schon von PLESTER (1953) untersucht. Er kam in seinen Schallbelastungsversuchen zu ähnlichen, allerdings nicht so deutlichen Ergebnissen.

Er stellte lediglich fest, daß sich die Readaptationszeiten durch Sympatholythika signifikant verändern lassen. In den eigenen Versuchen konnte nach der Medikation mit Hydergin(R) eine Verkürzung der Readaptationszeiten um ca. 38 % festgestellt werden. Die Wirkung von Hydergin(R), das zu der Gruppe der Sympatholytika gehört, beruht nicht auf der Blockierung der Adrenalinreceptoren. Hauptsächlich kommt es zu einer Hemmung der zentralen Gefäßzentren, es besitzt also keinen peripheren, sondern einen zentralen Angriffspunkt. Hier dürfte auch der Ansatz für die Erklärung seiner aus den Versuchsergebnissen hervorgehenden Wirkung liegen.

Im Prinzip ist es der gleiche Mechanismus, der auch zu der Erklärung der Ergebnisse aus der ersten Versuchsreihe mit Chlorprothixen herangezogen wurde. Über eine Hemmung der Gefäßreaktionen wird eine bessere Durchblutung des Innenohres gewährleistet, wodurch die schnellere Erholung der Sinneszellen ermöglicht wird. Inwieweit die anderen Wirkungen des Hydergin(R) in Form einer komplexen Mischung von hemmenden und fördernden Einflüssen auf das Zentralnervensystem eine Rolle spielen, kann nicht beantwortet werden. Denn es hätte wenig Sinn, über nicht genau bekannte Wirkungen Vermutungen anstellen zu wollen. Darüber hinaus ist die Gesamtheit der pharmakologischen Wirkungen von Hydergin(R) bisher noch nicht zu übersehen. Besonders die wichtige Frage eines eventuellen direkten Einflusses auf den Zellstoffwechsel ist auf Grund der Unkenntnis über die genaue Wirkungsweise des Medikamentes nicht zu beantworten.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe mit Hydergin(R) legten den Gedanken an die gleichartige Wirkung eines Parasympathicomimetikums nahe. Die Versuchsreihe mit Prostigmin(R), einem indirekten Parasympathicomimetikum bestätigte diese

Erwartung. Die Readaptationszeiten der Versuchspersonen verringerten sich um 41,2 %. Dieses Ergebnis stellt außerdem eine Unterstützung für die Erklärung der Wirkungsweise von Hydergin(R) dar, die mit einer besseren Durchblutung des Innenohres begründet wurde. Allerdings ist der Angriffspunkt von Prostigmin(R) ein anderer. Während Hydergin(R) seine Hauptwirkung in der Hemmung der zentralen Gefäßzentren besitzt, hat Prostigmin(R) einen peripheren Angriffspunkt. Wegen der chemischen Ähnlichkeit der Strukturformel mit Acetylcholin, dem Überträgerstoff der parasympathischen Synapsen, lagert sich Prostigmin(R) an die aktiven Zentren der Acetylcholinesterase an. Der Abbau des Prostigmin(R) erfordert aber eine wesentlich längere Zeit als es für Acetylcholin nötig wäre. Man spricht in einem solchen Fall von kompetitiver Hemmung oder Konkurrenz der Substrate am Receptor. Aus diesem Vorgang resultiert ein Anstieg der Acetylcholinkonzentration mit der Folge einer parasympathischen Tonussteigerung sowie einer Erweiterung der Arteriolen. Dieser Effekt dürfte auch der Grund der Verkürzung der Readaptationszeiten sein. Der durch die Medikation mit Prostigmin(R) bedingte, überwiegend parasympathische Tonus bzw. die trophotrope Ausgangslage des Körpers verhindern die normalerweise durch Lärm bedingte Umstellung des Körpers im Sinne einer ergotropen Reaktionslage. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von TANNER, der in seinen Untersuchungen keinen Einfluß von Prostigmin(R) auf die Readaptationszeiten des Gehörs feststellen konnte.

Es ist demnach möglich, die Readaptationszeiten des menschlichen Gehörs medikamentös zu beeinflussen. Interessant dabei ist, daß der gleiche Effekt durch Medikamente mit verschiedener Wirkungsweise zu erzielen ist. Prostigmin(R) hat einen streng peripheren Angriffspunkt, indem es eine Erweiterung der Arteriolen bedingt.

Chlorprothixen und Adumbran(R) besitzen hauptsächlich einen sedativen Einfluß, beeinträchtigen somit die bewußte Reizwahrnehmung. Die Wirkung des Hydergin(R) ist wiederum auf eine Hemmung des Vasomotorenzentrums zurückzuführen. Trotz des unterschiedlichen Angriffspunktes haben diese vier Medikamente bei entsprechender Wahl der Dosis eine gleichsinnige Wirkung in Form einer Verkürzung der Readaptationszeiten oder, um es anders auszudrücken, sie ermöglichen eine schnellere Erholung des durch die Schallbelastung ermüdeten Ohres.

Die Beeinflußbarkeit der Erholung des menschlichen Ohres durch Medikamente mit den beschriebenen unterschiedlichen Angriffspunkten weist u.a. auf eine Beziehung zwischen psychischen Vorgängen und vasomotorischen Reaktionen hin. KOTTMEYER spricht in diesem Zusammenhang sogar von einem psychovasomotorischen Reflex. Die Resultate der Versuchsreihen mit Chlorprothixen und Adumbran(R) unterstreichen besonders die Bedeutung der bewußten Reizwahrnehmung für das Zustandekommen einer vasokonstriktorischen Reaktion. Ohne eine Erregung der Psyche kommt nach Lärmbelastung eine vasomotorische Reaktion nicht zustande. Diese Tatsache konnte schon an schlafenden Versuchspersonen nachgewiesen werden, die entsprechende Geräuschreize nicht mit einer Vasokonstruktion beantworteten (KOTTMEYER).

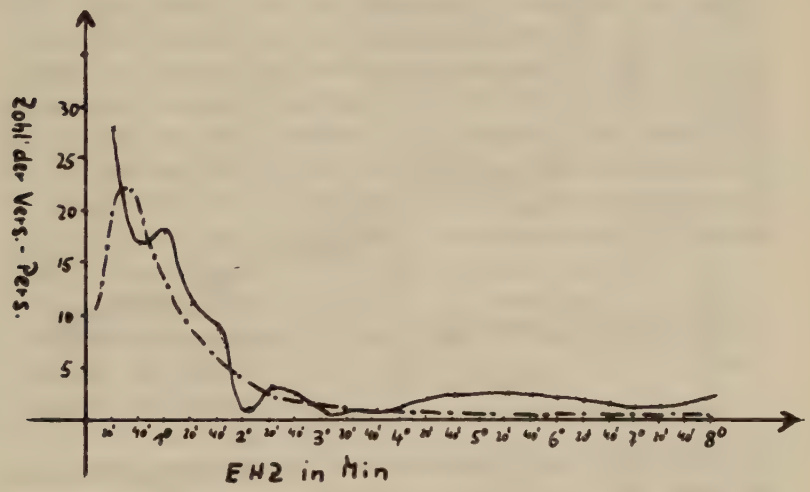
Die Ergebnisse verdeutlichen besonders den Einfluß der veränderten Durchblutung auf die Erholungsfähigkeit des Ohres. Ohne die Annahme einer Durchblutungsänderung ist es kaum möglich, die gleichsinnige Veränderung der Readaptationszeiten durch Medikamente verschiedener Angriffspunkte zu erklären. Es zeigt sich daneben, wie empfindlich das Ohr auf eine Durchblutungsänderung reagiert, wenn es Belastungen, wie sie durch die Geräusche gegeben waren, ausgesetzt ist.

Die in dieser Arbeit verwandten Schallbelastungen führten lediglich zu einer Ermüdung des Ohres, was aus der Wiederherstellung der alten Empfindlichkeit bzw. Rückkehr zur Ruheschwelle zu ersehen ist. Würde man das Gehör aber einer größeren Schallenergie aussetzen, die einen größeren Energieverbrauch der Zelle bedingt als er durch den Stoffwechsel bzw. Stoffaustausch mit der Umgebung bereitgestellt werden kann, so sind die Voraussetzungen für einen irreversiblen Zellschaden (s. Def. S. 8) gegeben. Dieser äußert sich dann in einer bleibenden Erhöhung der Ruheschwelle. Besonders begünstigt wird das Auftreten lärmbedingter Zellschäden sehr wahrscheinlich durch die gleichzeitige Drosselung der Durchblutung.

Statistische Auswertung von 100 Belastungsversuchen ohne Medikamentgabe

Die durchschnittliche Erholungszeit aus 100 Versuchen betrug 85 sec. Die Berechnung der mittleren Differenz ergab eine Abweichung von durchschnittlich 73 sec. Trägt man die Zahl der Fälle zu den entsprechenden Erholungszeiten in einem Diagramm auf, so ergibt sich folgendes Bild:

Fig. 1 :



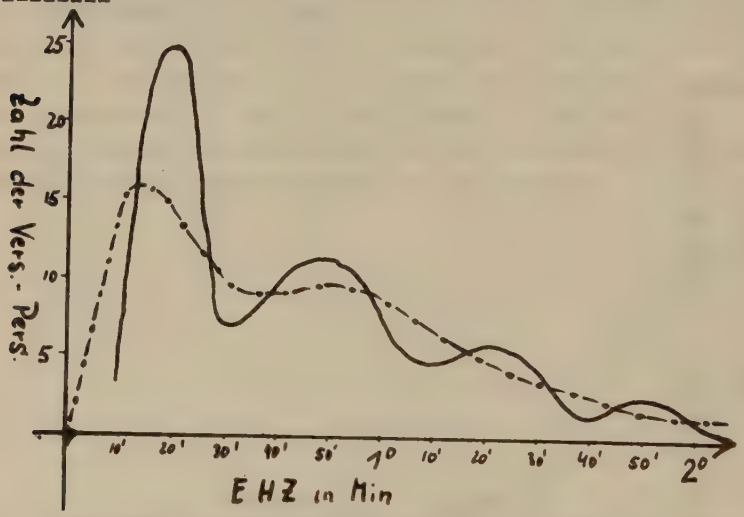
-.-.- = Trendkurve

Die Trendkurve zeigt einen deutlichen Gipfel für Erholungszeiten, die unter 1 Min. liegen. 82 Versuchspersonen hatten eine Erholungszeit, die zwischen 0 und 2 Min. lag. Nur 18 der Versuchspersonen wiesen eine länger als 2 Min. dauernde Erholungszeit auf. Sieht man von diesen 18 Ergebnissen ab und berechnet die mittlere Erholungszeit sowie die mittlere Differenz bzw. Abweichung allein von den restlichen 82 Werten, so erhält man folgende Ergebnisse:

Durchschnittliche Erholungszeit = 45 sec
Mittlere Diff. bzw. Abweichung = 41 sec

Werden die 72 Ergebnisse allein auf ein Diagramm eingetragen, das einen größeren Maßstab des Anfangsteiles der in Fig. 1 wiedergegebenen Kurve darstellt, so erhält man folgendes Bild:

Fig. 2 :



Die Kurve zeigt einen Gipfel, der bei Erholungszeiten zwischen 10' und 20' liegt. Ein zweiter, allerdings nicht so deutlicher Gipfel liegt bei 50'. Dieser zweite Gipfel ist sicher durch die Auswahl der Versuchspersonen bedingt. Die Auswertung der Versuchsergebnisse ohne vorherige Medikation ist insofern interessant, als sie gestattet, Aussagen über die Lärmempfindlichkeit von Versuchspersonen zu machen, die man gleichen Versuchsbedingungen aussetzt. Auf Grund der Versuchsergebnisse könnten 3 Empfindlichkeitsstufen, gemessen an den Erholungszeiten, unterschieden werden:

1. normale Empfindlichkeit bis 1 Min. EHZ
2. bedingt lärmempfindlich 1 Min.-2 Min. EHZ
3. lärmempfindlich über 2 Min. EHZ

V. Zusammenfassung

Anhand der Literatur wird auf Unterschiede in der Betrachtung der Begriffe Adaptation, Hörermüdung und akustisches Trauma hingewiesen. Die für diese Arbeit wichtigen Untersuchungen über Lärmwirkungen auf den menschlichen Organismus, sowie die bisher beobachteten Einflüsse von Pharmaka auf die Hörermüdung werden kurz besprochen.

In Vorversuchen werden verschiedene Faktoren untersucht, die einen Einfluß auf die Dauer der Readaptationszeiten des Gehörs haben. Um zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen zu können, wird daraufhin gefordert, daß sich die Probanden zu den Versuchen möglichst in der gleichen Ausgangslage befinden müssen. Die Hauptversuche wurden an Patienten der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Marburg durchgeführt. Mit ihnen waren diese Bedingungen weitgehend einzuhalten. In allen Versuchen wurde die gleiche Schallbelastung mit 105 dB und 2 Min. beibehalten. Mit den Medikamenten Truxal(R) und Adumbran(R) wurden zwei Versuchsreihen mit verschiedener Dosis und mit Prostigmin und Hydergin nur je 1 Versuchsreihe mit 15 Probanden durchgeführt.

Die Readaptationszeiten der Probanden waren nach der Gabe von Truxal(R) (7,5 mg) um 43 %, von Adumbran(R) (5 mg) um 44 %, von Hydergin um 38,1 % und von Prostigmin um 41,2 % verkürzt gegenüber den Ausgangswerten. Der Grund für dieses Resultat wird in einer durch die Medikation bedingten besseren Durchblutung des Innenohres gesehen. Außerdem wird das Ergebnis als ein indirekter Beweis für den Einfluß affektiver Vorgänge auf die Durchblutung gewertet. Ohne diese Annahme läßt sich die gleichsinnige Wirkung von Medikamenten verschiedener Angriffspunkte kaum erklären.

Die doppelte Dosis der Medikamente Truxal(R) und Adumbran(R) hatte eine Verlängerung der Readaptationszeiten um 39,4 bzw. 3,8 % zur Folge. Der Grund hierfür wird in einer durch die Medikation bedingten stärkeren Sedierung und daraus zu erklärenden Reaktionsverlangsamung des Probanden gesehen.

Die Ergebnisse der Arbeit vedeutlichen den Einfluß einer veränderten Durchblutung auf die Erholungsfähigkeit des Ohres. Diese Tatsache scheint die Annahme zu bestätigen, daß eine veränderte Durchblutung des Innenohres in der Pathogenese der Lärmschwerhörigkeit eine Rolle spielt.

Zum Schluß wird anhand einer statistischen Auswertung von 100 Schallbelastungsversuchen auf die Möglichkeit einer Differenzierung lärmempfindlicher und unempfindlicher Personen hingewiesen.

Literaturverzeichnis

BARTH, L.: zit. nach BREMER

BECK, Chl.: Kernveränderungen der Haarzellen nach Beschallung. Arch.-Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 167 (1955) 262.

Reaktionen der Zellkerne der äußeren Haarzellen bei Meerschweinchen auf adäquate Reize. Arch.-Ohr.-Nas.-u. Kehlk.-Heilk. 170 (1956) 81.

Feinere Stoffwechselreaktionen an den Sinneszellen des Cortischen Organes nach Reintonbeschallung. Arch.-Ohr.-Nas.-u.Kehlk.Heilk. 175/374.

Morphologische Veränderungen der Schnecke des Meerschweinchens. Arch.-Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk.172,238(1957/58).

BERENDES, J., LINK, R. u. ZÖLLNER, F.: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.Band III,Tl.1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

BEKESY, G.v.: Phys. Zeitschr. 30, 115 (1929) zit. nach Kietz, H.

BETZ, E.: Die lokale Gehirndurchblutung bei Emotionen. Pflügers' Archiv 278, 82 (1963).

BREMER, H.: Der Einfluß der Halothannarkose und verschiedener Psychopharmaka auf die Lärmschädigung des Meerschweinchenohres. Med. Diss. Marburg (1967).

DAVIS, H.: Temporary deafness following exposure to loud tones and noise. Acta Oto-Laryngologica Suppl. 98 (1950).

DENNECKE, H.J.: HNO-Beihefte z.Z Hals-usw.Heilkunde 2, (1950), 136

DIEROFF, H.-G.: Hörbelastungstests zur Auswahl von Arbeitern für Lärmbetriebe. H.N.O. (Berlin) 7, 161 (1959).

DISHOECK,H.A.E. : Die Vorbeugung von Berufstaubheit. Münch. med.Zeitschr. 1956, 1625.

DOVE, H.W.: Poggendorff's Ann. Physik u. Chem. 1o1, 492 (1857)

DWORACEK, H.: Monatsschrift f.Ohrenheilk. 84 (1950)235.

ETHOLM, B. and EGENBERG, K.E.:
The influence of noise on some circulatory functions. Acta Oto-Laryng.(Stockh.) 58, 208 (1964)

EWING, A.W.G. and LITTLER, T.S.:
Brit. J. Psychol. 25, 284 (1934/35)

FELDMANN, H.: Untersuchungen zum Phänomen der Höradaptation.
Arch. Ohr.-Nas- u.Kehlk.-Heilk. 172(1958) 341.

HAHLBROCK, K.H.: Labiles Gehör nach Schädeltrauma, dargestellt im Békésy-Audiogramm.
HNO (Berlin) 12 (1964) 38.

HOESSLI, H.: Z. Ohrenheilkunde 64, 101 (1912)

HOOD, J.D.: Studie in auditory fatigue and adaptation.
Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 92, 1 (1950).

FELDMANN, H.: Eine einfache Methode zur monoauralen Messung der perstimulatorischen und poststimulatorischen Adaptation und Hörermüdung.
Arch Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk.171(1958)=304.

KIETZ, W.: Meßtechnische Verbesserungen in der Messung der Hörermüdung. Arch. Ohr.-Nas.-u. Kehlk.-Heilk. 171 (1958) 310.

KONZETT, H. and ROTHLIN, E.:
Dihydrosecalealkaloide, Brit. J.Pharmacol. 8, 201 (1953).

KOTTMEYER, G.: Objektive Höruntersuchungen an Erwachsenen und Kindern unter der Einwirkung psychotroper Pharmaka. Zeitschr.f.Laryng.Rhino-Otol. 43, 274 (1964).

Verminderte Hirndurchblutung nach Lärmwirkung.
Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.Heilk. 180, 758.

Plethysmographische Untersuchungen nach schwellennahen sensorischen und sensiblen Reizen. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 177, 297 (1961).

Die Möglichkeiten objektiver Höruntersuchungen.
Dtsch.med.J., J. 11 H.5 (1960)

KOTTMEYER, G.: Wirkungen des Lärms auf den Menschen. HNO-Wegweiser, 9. Bd., 3. Heft S. 66, Dez. (1960).

Über Durchblutungsänderungen nach Geruchsreizen. Arch. Ohr.-Nas.- u.Kehlk.-Heilk. 171, 291 (1958).

KUNZE, W.: Untersuchungen zur Ermüdungsmessung des Ohres. HNO-Beiheft z.Z.Hals-usw.Heilk. 2, 3 (1950).

KUSCHINSKY, G. u. LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

LANGENBECK, B.: Lehrbuch der praktischen Audiometrie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963.

LEHMANN, G.: Über Veränderungen der Kreislaufdynamik des ruhenden Menschen unter Einwirkung von Geräuschen. Int.Z. angew. Physiol. 16, 217 (1956).

Praktische Arbeitsphysiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1953.

Lärm als Noxe Teil 1, Ther. d. Gegenw. 5, 625 (1964)

Lärm als Noxe Teil 2, Ther. d. Gegenw. 6, 759 (1964)

Lärm als Noxe Teil 3, Ther. d. Gegenw. 7, 874 (1964)

LEHMANN, G. u. MEYER-DELIUS, J.: Gefäßreaktionen der Körperperipherie bei Schalleinwirkung. Forschungsber. d. Wirtschafts- u. Verkehrsministeriums NRW 517 (1958).

LEHMANN, G. u. TAMM, J.: Forschungsbericht des Wirtschafts- und Verkehrsministeriums des Landes NRW, 257, (1956).

LÜSCHER, ZWISLOCKI: zit. nach TANNER

MØLLER, K.O.: Pharmakologie, Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel/Stuttgart 1961.

MOSSO, A.: zit. bei KOTTMEYER, G.

MÜLLER, J.J.: Ber. sächs. Wiss. Math.-phys. Kl. 23,115(1871).

OPITZ, K.: Wirkungen psychotroper Substanzen auf den Stoffwechsel. Arzneim.-Forsch.(Drug-Res.) 12, 333-340, 525-531, 618-626 (1962).

PEYSER, A.: Audiometrischer Ermüdungstest zum Zwecke der Berufswahl. Acta Oto-Laryng. (Stockh.) 41,(1952) 158.

PLESTER, D.: Der Einfluß vegetativ wirksamer Pharmaka auf die Adaptation bzw. Hörermüdung. Arch. Ohr.-Nas.-u .Kehlk.-Heilk. 162(1953)473.

RANKE, O.: Die Fortentwicklung der Hörtheorie und ihre klinische Bedeutung. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk.167(1955)1.

RUEDI, FURRER: Das akustische Trauma. S. Karger, Basel 1947.

SATALOFF, J.: Industrial Deafness. New York, Toronto,London. McGraw Hill Book Comp.1957,zit.nach Dieroff.

SCHUMACHER: zit. nach VOSTEEN

STACH u. POLDINGER: Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 9, S. 129, Birkhäuser Verlag Basel/ Stuttgart 1966.

TANNER, K.: Über die Hörermüdung und akustisches Trauma und deren Beeinflussung durch vegetativ wirksame Pharmaka. Acta oto-laryng.(Stockh.) 45, 65 (1955).

THEILGAARD, E.: Testing of the organ of hearing with special reference to noise prophylaxis. Acta-oto-laryng.(Stockh.) 37, 347 (1949).

VOSTEEN, K.H.: Die Erschöpfung der Phonoreceptoren nach funktioneller Belastung. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 172,489(1958).

WANDEL, E.: Volumenpulsmessungen nach schwellennahen akustischen Reizen bei normal hörenden Kindern vor und nach Verabreichung von Thioridazin. Med. Diss. Marburg (1965)

WEBER, E.: Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper (Berlin 1910), zit. bei KOTTMEYER.

WULLSTEIN, H.: Arch.-Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 159, 255 (1951).

Herrn Prof. Dr. med. G. Kottmeyer danke
ich für die Überlassung des Themas und
für die freundliche Unterstützung bei
der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. J. Berendes,
Direktor der Universitätsklinik für
Hals-Nasen- und Ohrenkranke, danke ich,
daß ich in seiner Klinik habe arbeiten dürfen.

Lebenslauf

Am 29. 11. 1940 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. med. dent. Willi Worch und seiner Ehefrau Marlene geb. Gleim, in Bleicherode Kr. Nordhausen geboren. 1946 zogen meine Mutter und ich nach Zimmersrode, wo ich bis zum Herbst 1947 das 1. Schuljahr absolvierte. Mein Vater hatte inzwischen in Eschwege eine Stellung als Zahnarzt gefunden. Ende 1947 übersiedelten meine Mutter und ich ebenfalls nach Eschwege. Hier besuchte ich die Volksschule bis Ostern 1951. Von 1951 - 1960 war ich Schüler der Friedrich-Wilhelm-Schule in Eschwege, wo ich am 4. März 1960 die Reifeprüfung bestand. Danach leistete ich einen einjährigen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr. Mit dem Sommersemester 1961 begann ich an der Georg-August-Universität in Göttingen das Studium der Zahnheilkunde. Am 15.8.1963 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung. Nach dem 1. klinischen Semester in Göttingen setzte ich mein Studium an der Philipps-Universität Marburg fort. Am 8.8.1966 bestand ich die zahnärztliche Prüfung; zur Zeit bin ich als Assistent in der Praxis eines Kollegen in Naila/Ofr. tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Göttingen: Ax, Blechschmidt, Bolle, Brockmann, Deuticke, Glemser, Gless, Hilsch, Hinrichsen, Hollmann, Kramer, Linzbach, Meyer, Schulze, Sonnabend.

in Marburg: Bommer, Braun-Falco, Dölle Gedigk, Hennis, Hering, Heuser, Janke, Korb, Kottmeyer, Marx, Maurath, Pantke, Schiff, W. Schmid, Siegert, Siess.